

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2000/UD,UM &UP=200106

(c) 2001 Derwent Info Ltd

*File 351: Price changes as of 1/1/01. Please see HELP RATES 351.
72 Updates in 2001. Please see HELP NEWS 351 for details.

Set Items Description

? e pn=jp 61167663

Ref	Items	Index-term
E1	1	PN=JP 61167661
E2	1	PN=JP 61167662
E3	1	*PN=JP 61167663
E4	1	PN=JP 61167664
E5	1	PN=JP 61167665
E6	1	PN=JP 61167666
E7	1	PN=JP 61167667
E8	1	PN=JP 61167668
E9	1	PN=JP 61167669
E10	1	PN=JP 6116767
E11	1	PN=JP 61167670
E12	1	PN=JP 61167671

Enter P or PAGE for more

?s e3

S1 1 PN="JP 61167663"

?t 1/9/1

1/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

004733454

WPI Acc No: 1986-236796/198636

XRAM Acc No: C86-102063

**Morphanthridine derivs. useful as antiulcer agent - prepd. by reaction of
carboxy-morphanthridine with alkylamino alcohol**

Patent Assignee: OTSUKA PHARM CO LTD (SAKA)

Number of Countries: 001 " Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 61167663	A	19860729	JP 857854	A	19850118	198636 B
JP 94065664	B2	19940824	JP 857854	A	19850118	199432

Priority Applications (No Type Date): JP 857854 A 19850118

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

JP 61167663	A		21		
-------------	---	--	----	--	--

JP 94065664	B2		19	C07D-223/20	Based on patent JP 61167663
-------------	----	--	----	-------------	-----------------------------

Abstract (Basic): JP 61167663 A

Morphanthridine derivs. of formula (I) are new. In the formula R is H; R1 is H, COOH, -(A)n-COR4 (where A is lower alkylene; n is 0 or 1; R4 is lower alkylamino-lower alkoxy of (a); R5 is opt. hydroxylated lower alkyl) or lower alkylaminocarbonyl; or R and R1 form a gp. =CHCOOR6 (where R6 is H or lower alkyl); R2 is H, carboxy-lower alkyl, lower alkyl, lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, opt. substd. phenyl-lower alkyl substd. by lower alkoxy, lower alkynyl, lower alkenyl or lower alkylaminocarbonyl-lower alkyl; R3 is H, lower alkoxy or halogen atom when R1 is H, R2 is carboxy-lower alkyl; when R1 is carboxy and R2 is H or Me, R3 is not H; except when R and R1 together form =CHCOOR6 and R2 is H or R and R1 together form -CHCOOH and R2 is lower alkyl when R3 is H or halogen atom.

(I) (where R = H, R1 = -(A)nCOR4, R4 = lower alkylamino-lower alkyloxy) are prepd. from cpds. of formula (II) on reaction with R7OH (where R7 is lower alkylamino-lower alkyl).

USE/ADVANTAGE - (I) are useful as anti-ulcer agents, anti-inflammatory agents, cardinals, anti-arrhythmics, or diuretics. (I) may be administered orally or parenterally (i.m., s.c., i.p.,

AQ6

reactally) at doses of 0.6-50 mg/kg a day. (21pp Dwg.No.0/0)
Title Terms: MORPHANTHRIDINE; DERIVATIVE; USEFUL; ANTIULCER; AGENT;
PREPARATION; REACT; CARBOXY; MORPHANTHRIDINE; ALKYLAMINO; ALCOHOL
Derwent Class: B02
International Patent Class (Main): C07D-223/20
International Patent Class (Additional): A61K-031/55; A61K-031/645;
C07D-491/10; C07D-491/107

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D13; B12-D07; B12-E08; B12-F01; B12-G03

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D013 D014 D022 E140 F011 F014 F553 G001 G010 G013 G100 H102 H181
H201 H211 H401 H481 H541 H542 H543 H600 H602 H641 H716 H720 H721
H722 H723 H731 H732 J0 J011 J012 J013 J014 J111 J171 J211 J271 J272
J311 J371 J372 J373 J5 J521 L722 L9 L941 M210 M211 M212 M213 M214
M215 M216 M220 M221 M222 M231 M232 M233 M240 M272 M273 M280 M281
M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M321 M322 M331 M332 M333
M340 M342 M343 M349 M372 M373 M381 M383 M391 M412 M511 M520 M521
M530 M531 M540 M710 M903 P420 P521 P522 P722 P738 8636-13601-N

Derwent Registry Numbers: 0705-S

Generic Compound Numbers: 8636-13601-N

?e pn=de 3326641

Ref	Items	Index-term
E1	1	PN=DE 3326639
E2	1	PN=DE 3326640
E3	1	*PN=DE, 3326641
E4	1	PN=DE 3326642
E5	1	PN=DE 3326643
E6	1	PN=DE 3326644
E7	1	PN=DE 3326646
E8	1	PN=DE 3326647
E9	1	PN=DE 3326648
E10	1	PN=DE 3326649
E11	1	PN=DE 3326650
E12	1	PN=DE 3326651

Enter P or PAGE for more

?s e3

S2 1 PN="DE 3326641"

?t 2/9/1

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-167663

① Int. Cl.⁴C 07 D 223/20
491/107

// A 61 K 31/55

識別記号

ABE
ABP
ABQ
ACL
ACX

庁内整理番号

8413-4C
7169-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)7月29日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全21頁)

⑭ 発明の名称 モルファントリジン誘導体

⑮ 特 願 昭60-7854

⑯ 出 願 昭60(1985)1月18日

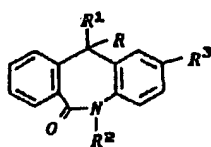
⑰ 発 明 者 千 田 重 男 岐阜市日光町2丁目30
 ⑰ 発 明 者 上 田 敬 徳島市南庄町3丁目8番地の1
 ⑰ 発 明 者 中 川 量 之 徳島市川内町大松774番地の1
 ⑱ 出 願 人 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田町2丁目9番地
 ⑲ 代 理 人 弁理士 三枝 英二 外2名

明 細 書

発明の名称 モルファントリジン誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



(式中 R は水素原子を示す。R¹ は水素原子、カルボキシ基、基-(A)_n-COR⁶ (A は低級アルキレン基、n は 0 又は 1、R⁶ は低級アルキルアミノ低級アルコキシ基又は基-N(R³)₂ (R³ は置換基として水素基を有することのある低級アルキル基)をそれぞれ示す。)又は低級アルキルアミノカルボニル基を示す。また R と R¹ とは共に基-CHCOOR⁶ (R⁶ は水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示すこともできる。R² は水素原子、カル

ビニル低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル基を示す。R³ は水素原子、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示す。但し R¹ が水素原子を示す場合には R² はカルボキシ低級アルキル基を示すものとし、また R¹ がカルボキシ基を示し且つ R² が水素原子又はメチル基を示す場合には R³ は水素原子であつてはならない。更に R³ が水素原子又はハロゲン原子を示す場合には、R と R¹ とが共に基-CHCOOR⁶を示し且つ R² が水素原子である場合及び R と R¹ が共に基-CHCOOHを示し且つ R² が低級アルキル基である場合を除く。)で表わされるモルファントリジン誘導体。

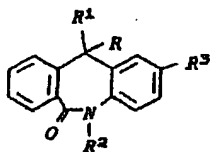
発明の詳細な説明


産業上の利用分野


本発明は、新規なモルファントリジン誘導体に關する。

発明の開示

本発明のモルファントリジン誘導体は、文献未載の新規化合物であつて、下記一般式(1)で表わされる。



(式中Rは水素原子を示す。R¹は水素原子、カルボキシ基、基-(A)_n-COR⁴ (Aは低級アルキレン基、nは0又は1、R⁴は低級アルキルアミノ低級アルコキシ基又は基 -R⁵ (R⁵は置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基)をそれぞれ示す。)又は低

つR²が水素原子である場合及びRとR¹とが共に を示し且つR²が低級アルキル基である場合を除く。)

本発明の化合物は、強心作用、抗不整脈作用、利尿作用、消炎作用及び抗潰瘍作用を有し、例えば強心剤、不整脈の治療剤、利尿剤、消炎剤、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化器の治療剤として有用である。

本明細書において、低級アルキルアミノ低級アルコキシ基としては、メチルアミノメトキシ、エチルアミノメトキシ、プロピルアミノメトキシ、イソプロピルアミノメトキシ、ブチルアミノメトキシ、イソブチルアミノメトキシ、ペンチルアミノメトキシ、ヘキシルアミノメトキシ、2-メチルアミノエトキシ、1-メチルアミノエトキシ、3-メチルアミノプロポキシ、4-メチルアミノブトキシ、5-メチルアミノペンチルオキシ、6-メチルアミノヘキシルオキシ、1,1-ジメチル

級アルキルアミノ低級アルキルアミノカルボニル基を示す。またRとR¹とは共に基-CHCOOR⁶ (R⁶は水素原子又は低級アルキル基を示す。)を示すこともできる。R²は水素原子、カルボキシ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルキニル基、低級アルケニル基又は低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル基を示す。R³は水素原子、低級アルコキシ基又はハロゲン原子を示す。但しR¹が水素原子を示す場合にはR²はカルボキシ低級アルキル基を示すものとし、またR¹がカルボキシ基を示し且つR²が水素原子又はメチル基を示す場合にはR³は水素原子であつてはならない。更にR³が水素原子又はハロゲン原子を示す場合には、RとR¹とが共に基-CHCOOR⁶を示し且

-2-メチルアミノエトキシ、2-メチル-3-メチルアミノプロポキシ、ジメチルアミノメトキシ、ジエチルアミノメトキシ、ジプロピルアミノメトキシ、ジイソプロピルアミノメトキシ、ジブチルアミノメトキシ、ジペンチルアミノメトキシ、ジヘキシルアミノメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、3-ジエチルアミノプロポキシ、2-ジエチルアミノエトキシ、2-ジイソプロピルアミノエトキシ、4-ジブチルアミノブトキシ、5-ジペンチルアミノペンチルオキシ、6-ジヘキシルアミノヘキシルオキシ、トリメチルアンモニウムメトキシ、2-メチルジエチルアンモニウムエトキシ、1-エチルジプロピルアンモニウムエトキシ、3-プロピルジブチルアンモニウムプロポキシ、4-ブチルジメチルアンモニウムブトキシ、5-ヘキシルジメチルアンモニウムペンチルオキシ、6-ペンチルジエチルアンモニウムヘキシルオキシ、2-トリエチルアンモニウムエトキ

シ基等のアルキル基が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であり且つアルコキシ基が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるアルキルアミノアルコキシ基を例示できる。

置換基として水酸基を有することのある低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル基等の置換基として水酸基を有することのある炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、2-メチルトリメチレン、2,2-ジメチルトリメ

チレン、1-メチルトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

低級アルキルアミノ低級アルキルアミノカルボニル基としては、メチルアミノメチルアミノカルボニル、エチルアミノメチルアミノカルボニル、プロピルアミノメチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノメチルアミノカルボニル、ブチルアミノメチルアミノカルボニル、イソブチルアミノメチルアミノカルボニル、ペンチルアミノメチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノメチルアミノカルボニル、2-メチルアミノエチルアミノカルボニル、1-メチルアミノエチルアミノカルボニル、3-メチルアミノプロピルアミノカルボニル、4-メチルアミノブチルアミノカルボニル、5-メチルアミノペンチルアミノカルボニル、6-メチルアミノヘキシルアミノカルボニル、1,1-ジ

メチル-2-メチルアミノエチルアミノカルボニル、2-メチル-3-メチルアミノプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノメチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノメチルアミノカルボニル、ジイソプロピルアミノメチルアミノカルボニル、ジブチルアミノメチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノメチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノメチルアミノカルボニル、2-ジメチルアミノエチルアミノカルボニル、3-ジエチルアミノプロピルアミノカルボニル、2-ジエチルアミノエチルアミノカルボニル、2-ジイソプロピルアミノエチルアミノカルボニル、4-ジブチルアミノブチルアミノカルボニル、5-ジペンチルアミノペンチルアミノカルボニル、6-ジヘキシルアミノヘキシルアミノカルボニル、トリメチルアンモニウムメチルアミノカルボニル、2-メチルジエチルアンモニウムエチルアミノカルボニル、1-

エチルジプロピルアンモニウムエチルアミノカルボニル、3-プロピルジブチルアンモニウムプロピルアミノカルボニル、4-ブチルジメチルアンモニウムブチルアミノカルボニル、5-ヘキシルジメチルアンモニウムペンチルアミノカルボニル、6-ペンチルジエチルアンモニウムヘキシルアミノカルボニル、2-トリエチルアンモニウムエチルアミノカルボニル基等の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有するアルキルアミノ基を置換基として有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が置換したアミノカルボニル基を例示できる。

カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、1,1-ジメチル-2-カルボキシエチル、2-メチル-3-カルボキシプロピル

基等のカルボキシ基が置換した炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルペンチル、1,1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-ブトキシカルボニルプロピル、2-ペンチルオキシカルボニルエチルヘキシルオキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチル基等のアルコキシ基が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシであり且つアルキル基が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるア

ルコキシカルボニルアルキル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル、2-メトキシベンジル、3-エトキシベンジル、4-メトキシベンジル、3-(2-メトキシフェニル)プロピル、4-(4-メトキシフェニル)ブチル、2-プロポキシベンジル、3-(3-ブトキシフェニル)プロピル、4-(4-イソブトキシフェニル)ブチル、5-(2-ブトキシフェニル)ペンチル、6-(3-ペンチルオキシフェニル)ヘキシル、3-ヘキシルオキシベンジル基等のフェニル環上に置換基として、炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を有することのあ

るフェニル基が置換した炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を例示できる。

低級アルキルアミノカルボニル低級アルキル基としては、メチルアミノカルボニルメチル、エチルアミノカルボニルメチル、プロピルアミノカルボニルメチル、イソプロピルアミノカルボニルメチル、ブチルアミノカルボニルメチル、イソブチルアミノカルボニルメチル、ペンチルアミノカルボニルメチル、ヘキシルアミノカルボニルメチル、2-メチルアミノカルボニルエチル、1-メチルアミノカルボニルエチル、3-メチルアミノカルボニルプロピル、4-メチルアミノカルボニルブチル、5-メチルアミノカルボニルペンチル、6-

メチルアミノカルボニルヘキシル、ジメチルアミノカルボニルメチル、ジエチルアミノカルボニルメチル、ジプロピルアミノカルボニルメチル、ジブチルアミノカルボニルメチル、ジヘキシルアミノカルボニルメチル、2-ジエチルアミノカルボニルエチル、2-ジイソプロピルアミノカルボニルエチル、4-ジブチルアミノカルボニルブチル、5-ジペンチルアミノカルボニルペンチル、6-ジヘキシルアミノカルボニルヘキシル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニルメチル、N-メチル-N-プロピルアミノカルボニルメチル、2-(N-エチル-N-ブチルアミノカルボニル)エチル、3-(N-プロピル-N-ペンチルアミノカルボニル)プロピル、4-(N-ヘキシル-N-メチルアミノカルボニル)ブチル基等のアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるアルキルアミノカルボニルアルキル基を例示できる。

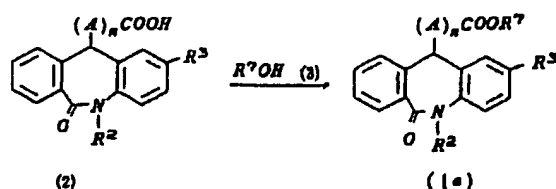
低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

ハロゲン原子としては、弗素、塩素、臭素及び沃素が挙げられる。

低級アルキル基としては、エチニル、プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、2-ヘキシニル、1-ブチニル基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

本発明の化合物は、種々の方法で製造され得るが、その好ましい一例として例えば下記反応行程式に示される方法で製造される。

(反応行程式-1)



(式中A, n, R²及びR³は前記に同じ。R⁷は低級アルキルアミノ低級アルキル基を示す。)

一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応は、通常のエステル化反応の反応条件がいずれも採用され、例えば(1)溶液中脱水剤の存在下に脱水縮合させるか、(2)酸性または塩基性触媒の存在下に適当な溶液中で反応させる。(1)の方法で使用される溶液としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジメチルホル

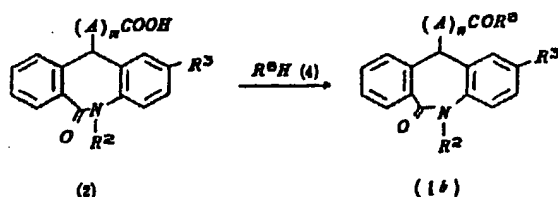
ムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性中性溶媒等が挙げられる。また脱水剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等が例示できる。化合物(2)に対するアルコール(3)の使用割合は少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モルである。脱水剤の使用割合は化合物(2)に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル~1.5倍モルである。反応温度は通常室温~150℃、好ましくは50~100℃で、該反応は一般に1~10時間で終了する。

(2)の方法で用いられる酸性触媒としては、例えば塩酸ガス、濃硫酸、リン酸、ポリリン酸、三フッ化ホウ素、過塩素酸等の無機酸、トリフロロ酢酸、トリフロロメタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ノートシル酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、トリクロロメタンスルホン酸無水物、トリフロロメタンスルホン酸

無水物等の酸無水物、塩化チオニル、アセトンジメチルアセタール等が例示できる。さらに酸性イオン交換樹脂も本発明の触媒として用いることができる。塩基性触媒としては公知のものを広く使用でき、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸銀等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルコラートが挙げられる。本反応は無溶媒もしくは溶媒中のいずれでも進行する。用いられる溶媒としては、通常のエステル化反応に使用される溶媒が有効に使用でき、具体的にはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールモノメチルエーテル等のエーテル類が挙げられる。さらに上記反応は無水塩化カ

ルシウム、無水硫酸銅、無水硫酸カルシウム、五酸化リン等の乾燥剤の使用により有利に行なわれる。該反応における化合物(2)とアルコール(3)との使用割合は特に限定されず広い範囲から適宜選択できるが、無溶媒の場合は前者に対して後者を大過剰に用い、溶媒を用いる場合には前者に対して後者を等モル～5倍モル、好ましくは等モル～3倍モル用いる。反応温度は特に限定されないが、通常 $-20 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 程度であり、反応時間は通常 $1 \sim 20$ 時間程度である。

(反応行式-2)



法、すなわちカルボン酸(2)に化合物(4)を例えばシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の脱水剤の存在下に脱水縮合させる方法、(2)カルボン酸ハライド法、すなわちカルボン酸(2)をハライド体に移導し、これに化合物(4)を反応させる方法、(3)その他の方法としてカルボン酸(2)を例えば無水酢酸等の脱水剤により、カルボン酸無水物とし、これに化合物(4)を反応させる方法、カルボン酸(2)と例えば低級アルコールとのエステルに化合物(4)を高圧高温下に反応させる方法等を挙げることができる。またカルボン酸(2)をトリフェニルホスフィンやジエチルクロロホスファイト等のリン化合物で活性化し、これに化合物(4)を反応させる方法も採用されり。4)の混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては、例えばクロル平酸メチル、フロム平酸メチル、クロル平酸エチル、フロム平酸エチル、クロル平酸イソブチル等が挙げられる。混合酸無水

(式中 A , n , R^2 及び R^3 は前記に同じ。 R^3 は低級アルキルアミノ低級アルキルアミノ基又は基 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ (R^3 は前記に同じ。)を示す。)

一般式(2)の化合物と一般式(4)の化合物を可化食物の反応は、通常のアミド結合生成反応に付すことにより達成される。この場合、該カルボン酸(2)は活性化された化合物を用いてもよい。アミド結合生成反応としてアミド結合生成反応の条件を用いることができる。例えば4)混合酸無水物法、すなわちカルボン酸(2)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これに化合物(4)を反応させる方法、5)活性エステル法または活性アミド法、すなわちカルボン酸(2)を例えば α -ニトロロフェニルエステル、 N -ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステル、またはベンズオキサリリン-2-チオンとの活性アミドとし、これに化合物(4)を反応させる方法、6)カルボジイミド

物は通常のショツテン-バウマン反応により得られ、これを通常単離することなく化合物(4)と反応させることにより本発明化合物(16)が製造される。ショツテン-バウマン反応は通常塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としてはショツテン-バウマン反応に慣用の化合物が用いられ、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、 N -メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン、1,5-ジアザビシクロ(4,3,0)ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ(5,4,0)ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ(2,2,2)オクタン($DABCO$)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基があげられる。該反応は $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ において行なわれ、反応時間は5分～10時間程度、好ましくは5分～2時間であ

る。得られた混合酸無水物と化合物(4)との反応は -20°C ～ 150°C 程度、好ましくは $10\sim50^{\circ}\text{C}$ にて5分～10時間程度、好ましくは5分～5時間程度行なわれる。混合酸無水物法は特に溶媒を用いなくてもよいが、一般に溶媒中で行われる。用いられる溶媒は混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、ジクロルエタン等のハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。炭化水素に於けるカルボン酸(2)、アルキルハロカルボン酸及び化合物(4)の使用割合は通常少くとも当量ずつ使用されるが、カルボン酸(2)に対してアルキルハロカルボン酸及び化合物

(4)を1～2倍モル用いるのが好ましい。

上記(2)のカルボン酸ハライド法は、カルボン酸(2)にハロゲン化剤を反応させて、カルボン酸ハライドとし、このカルボン酸ハライドを単離精製し、又は単離精製することなく、これに化合物(4)を反応させて行なわれる。

このカルボン酸ハライドと化合物(4)との反応は脱ハロゲン化水素剤の存在下に適当な溶媒中で行なわれる。脱ハロゲン化水素剤としては通常塩基性化合物が用いられ、上記シヨツテナーハウマン反応に用いられる塩基化合物のほか、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸塩、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。なお反応化合物の化合物(4)を過剰量用いて脱ハロゲン化水素剤として兼用させることもできる。溶媒としては前記シヨツテナーハウマン反応に用いられる溶媒のほか、例えば

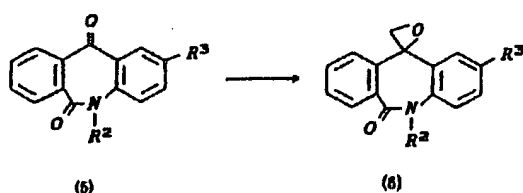
水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルフ、メチルセロソルフ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、アセトニトリル等、又はそれらの2種以上の混合溶媒が挙げられる。化合物(4)とカルボン酸ハライドとの使用割合は特に限定されず広範囲に選択されるが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル用いられる。反応温度は通常 $-30\sim180^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0\sim150^{\circ}\text{C}$ で、一般に5分～30時間で反応は完結する。

用いられるカルボン酸ハライドは、カルボン酸(2)とハロゲン化剤とを無溶媒又は溶媒中にて反応させて製造される。溶媒としては、反応に悪影響を与えないものであれば使用でき、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、テトラヒド

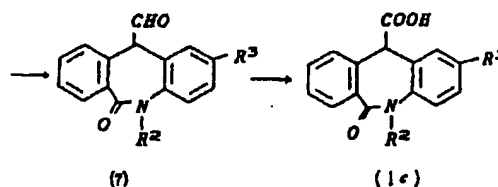
フラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。ハロゲン化剤としては、カルボキシ基の水酸基をハロゲンに変える、通常のハロゲン化剤を使用でき、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、オキシ炭化リン、五塩化リン、五炭化リン等が例示される。カルボン酸(2)とハロゲン化剤との使用割合は特に限定されず適宜選択されるが、無溶媒下で反応を行う場合には、通常前者に対して、後者を大過剰量、また溶媒中で反応を行う場合には、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは2～4倍モル量用いる。その反応温度及び反応時間も特に限定されないが、通常室温～ 100°C 程度、好ましくは $50\sim80^{\circ}\text{C}$ にて、30分間～6時間程度で行なわれる。

上記反応行程式-1又は-2で得られる一般式(1a)の化合物又は一般式(1b)の化合物中、 R^a が低級アルキルアミノ低級アルキルアミノ基を示

す化合物であつて低級アルキルアミノ部分が1級、2級又は3級アミノ基である場合、該化合物を適当な溶媒中、低級アルキルハライド、例えば臭化メチル、エチルアイオタイド等と室温～150℃、好ましくは室温～100℃付近にて1～20時間程度反応させることにより、対応する低級アルキルアミノ部分が4級アンモニウム塩である化合物に変換することもできる。ここで溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等が有利に使用できる。(反応行程式-3)



性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、金属カリウム、金属ナトリウム、水素化ナトリウムリチウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアルコラート類、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の低級アルキルリチウム等を例示できる。使用されるエポキシ化剤としては、ヨウ化トリメチルスルホニウム等のハロゲン化トリアルキルスルホニウム、ヨウ化トリメチルスルホニウム等のハロゲン化トリアルキルスルホニウム、フェニルチオメチルリチウム等の有機リチウム化合物、*n*-メチルセレンニウムエチルリチウム、*n*-ブチルセレンニウム-*n*-ブチルチオエタン等のセレン化合物等を例示できる。該反応は、通常-30～100℃、好ましくは0℃～室温付近にて好適に進行し、1～10時間程度にて終了する。エポキシ化剤の



(式中 R^2 及び R^3 は前記に同じ。)

一般式(6)の化合物のエポキシ化反応は、適当な溶媒中塩基性化合物及びエポキシ化剤の存在下に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用可能であるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-オクタン等の脂肪族炭化水素類、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等が例示できる。使用される塩基

使用割合としては、通常一般式(6)の化合物に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。

一般式(7)の化合物の酸化反応は、適当な溶媒中酸化剤の存在下に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、水、酢酸等の酸、無水酢酸等の酸無水物、アセトン等のケトン類、ピリジン等を例示できる。酸化剤としては、三酸化クロム、重クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム等のクロム酸誘導体、二酸化マンガンを過マンガン酸カリウム、過マンガン酸ナトリウム等のマンガンの過酸化物等を例示できる。該反応は、硫酸、次亜塩素酸等の無機酸、酢酸、無水酢酸等の有機酸等の酸を用いることにより有利に進行する。酸化剤の

使用量としては、一般式(7)の化合物に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル～7倍モルとするのがよい。該反応は、通常0～100℃、好ましくは室温～70℃付近にて好適に進行し、一般に3～60時間程度にて終了する。

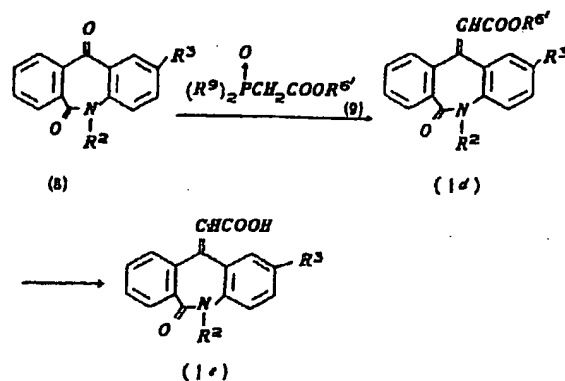
一般式(8)の化合物の酸化反応は、適当な溶媒中酸化剤の存在下に行うことができる。ここで使用される溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒又はこれらの混合溶媒等を例示できる。使用される酸化剤としては、例えば三弗化ホウ素、ジエチルエーテル等のハロゲン化ホウ素類、過ヨウ素酸、沃化ブロビル等の沃素化合物、弗化水素等のハロゲン化水

素等が挙げられる。反応温度は、通常0～150℃、好ましくは室温～120℃付近とするのがよく、一般に0.5～15時間程度で反応は終了する。一般式(8)の化合物に対する一般式(9)の化合物の使用量としては、通常前記に対して酸量を少なくとも等モル量、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。

一般式(14)の化合物の加水分解反応は、通常の加水分解反応の反応条件を広く適用でき、例えば適当な溶媒中酸又は塩基性化合物の存在下にて行なわれる。溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸類を、また塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等をそれぞれ挙げることが

可能である。該反応は、通常0～150℃、好ましくは0～120℃にて行なわれ、一般に1～10時間程度にて終了する。

(反応行程式-4)



(式中 R^2 及び R^3 は前記に同じ。 R^6 は低級アルキル基、 R^9 は低級アルコキシ基を示す。)

一般式(8)の化合物と一般式(9)の化合物との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行な

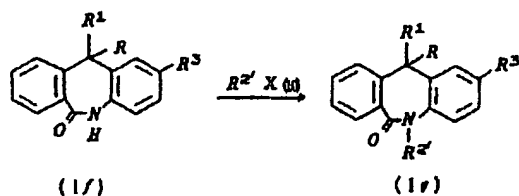
われる。ここで使用される塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート類、ピリジン、ピペリジン、キノリン、トリエチルアミン、 N,N -ジメチルアニリン等の有機塩基等を例示できる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用できるが、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、モノグリム、ジグリム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、 α -ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類、ピリジン、 N,N -ジメチルアニリン等のアミン類、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性

溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常0～150℃、好ましくは室温～120℃付近とするのがよく、一般に0.5～15時間程度で反応は終了する。一般式(8)の化合物に対する一般式(9)の化合物の使用量としては、通常前記に対して酸量を少なくとも等モル量、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。

一般式(14)の化合物の加水分解反応は、通常の加水分解反応の反応条件を広く適用でき、例えば適当な溶媒中酸又は塩基性化合物の存在下にて行なわれる。溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸類を、また塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等をそれぞれ挙げることが

できる。該反応は通常室温～150℃、好ましくは室温～120℃にて好適に進行し、一般に1～15時間程度で終了する。

(反応行図式-5)



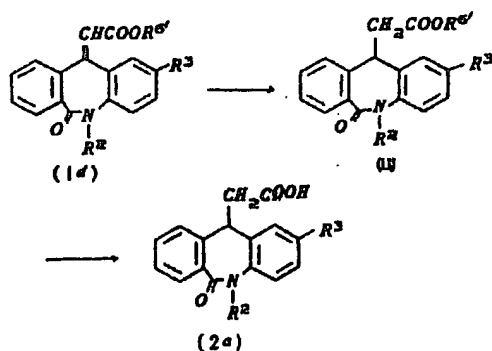
(式中、 R 、 R^1 及び R^3 は前記に同じ。 X はハロゲン原子を示す。 R^2' は水素原子以外の R^2 (R^2 は前記に同じ)を示す。)

一般式(1f)の化合物と一般式(0d)の化合物との反応は、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、金属カリウム、金属ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の塩基

性化合物の存在下、適当な溶媒中にて行なわれる。用いられる溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド、アンモニア水等又はそれらの混合溶媒が挙げられる。一般式(0d)の化合物の使用量としては特に限定されないが、通常化合物(1f)に対し少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モルである。該反応は通常0～70℃程度、好ましくは0℃～室温付近で行なわれ、一般に30分～12時間程度で終了する。

反応行図式-1及び-2で出発原料として用いられる一般式(2)の化合物中、 A がメチレン基、 n が1である化合物は例えば下記反応行図式-6又は-7の方法に従って製造することができる。

(反応行図式-6)



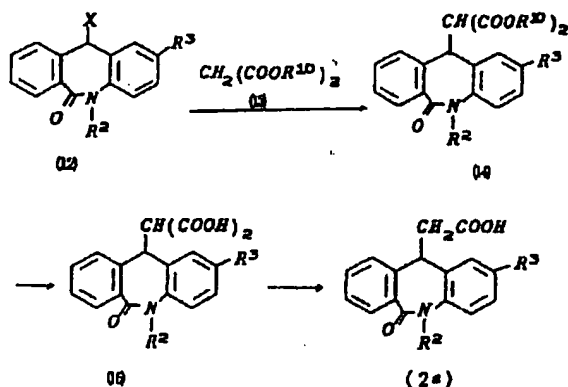
(式中 R^2 、 R^3 及び R^6 は前記に同じ。)

一般式(1d)の化合物の還元方法は、適当な溶媒中該触媒還元触媒を用いて行なわれる。使用される溶媒としては、例えば水、醇酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエー

テル類、醇酸エーテル、醇酸メチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。また該触媒還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-炭、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、塩クロム酸銅、ラネーニッケル等が用いられる。触媒の使用量としては、一般式(1d)の化合物に対して一般に0.02～1倍量程度とするのがよい。反応温度は通常-20℃～100℃付近、好ましくは0℃～50℃付近、水素圧は通常1～10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5～10時間程度で終了する。

一般式(0d)の化合物の加水分解反応は、前記反応行図式-4における一般式(1d)の加水分解反応と同様の条件下に行なうことができる。

(反応行図式-7)



(式中 R^2 , R^3 及び X は前記に同じ。 R^{10} は低級アルキル基を示す。)

一般式(2a)の化合物と一般式(2c)の化合物の反応は、適当な溶媒中塩基性化合物の存在下に行なわれる。ここで使用される溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩

化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライム等のエーテル類、 α -ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、リグロイン等の脂肪族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等を例示できる。また使用される塩基性化合物としては、金属ナトリウム、金属カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート類、ピリジン、ピペリジン、キノリン、トリエチルアミン、 N,N -ジメチルアニリン等の有機塩基等を例示できる。反応温度としては、通常 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは室温 $\sim 120^\circ\text{C}$ 付近とするのがよく、一般に $0.5 \sim 15$ 時間程度にて反応は

終了する。一般式(2a)の化合物の使用量としては、一般式(2c)の化合物に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル ~ 2 倍モル量とするのがよい。塩基性化合物の使用量としては、一般式(2a)の化合物に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル ~ 2 倍モル量とするのがよい。

一般式(2a)の化合物の加水分解反応は、前記反応行図式-4における一般式(1d)の加水分解反応と同様の条件下に行なうことができる。

一般式(2a)の化合物の脱炭酸反応は、酸の存在下、適当な溶媒、例えば前記加水分解反応で例示された溶媒に加えて、キノリン等のアミン類中反応させることにより行なわれる。ここで使用される酸としては、塩酸、硫酸等の鉱酸、 α -トールエンスルホン酸等の有機酸等を例示できる。該反応は、通常 $100 \sim 250^\circ\text{C}$ 、好ましくは $150 \sim 230^\circ\text{C}$ にて行なわれ、通常 10 分 ~ 5 時間程度にて終了する。

一般式(2a)の化合物中、 R^2 が水素原子である化合物は、反応行図式-5における一般式(2a)の化合物と一般式(2c)の化合物との反応と同様の条件下に、一般式(2c)の化合物と反応させて R^2 が $R^{2'}$ ($R^{2'}$ は前記に同じ)である一般式(2a)の化合物に誘導することができる。

一般式(1)で表わされる化合物のうち、酸性基を有する化合物は露点的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等が挙げられる。また一般式(1)で表わされる化合物のうち、塩基性基を有する化合物は通常露点的に許容し得る酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば、硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の

無機酸、アトールエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸が挙げられる。

上記の方法で製造される本発明の化合物は、通常の分離手段、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等により容易に反応系より単離、精製できる。

本発明化合物は、抗潰瘍剤、消炎剤、強心剤、抗不整脈剤又は利尿剤として有用であり、通常、一般的な医薬剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付着剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の稀釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬剤としては各剤の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）等が挙げられる。錠剤の形態

ド状ケイ酸等の吸着剤、指頭タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。さらに錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、セラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、組体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、セラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等が例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、組体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、セラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。注射剤として調製される場合には、液剤及び懸濁剤は殺菌され、

に成形するに際しては、組体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、セラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルキル酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイ

かつ血液と等強であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するのに際しては、稀釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶剤補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を該治療剤中に含有せしめてもよい。

本発明の剤中に含有されるべき本発明の化合物の量は特に限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中1〜70重量%、好ましくは5〜50重量%である。

本発明の薬剤の投与方法には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、散剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

本発明の薬剤の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常本発明化合物の量は1日当たり体重1kg当たり0.6～50mgとするのがよい。また、投与単位形態中に有効成分を10～1000mg含有せしめるのがよい。

実 施 例

製剤例 1

1-ジエチルメチルアンセニオエトキシル ポニル-5-メチル-6-オキソセ ルフアントリジン	150g
クエン酸	1.0g
ラクトース	33.5g
リン酸二カルシウム	70.0g
フルロニツクP-68	30.0g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0g
ポリビニルピロリドン	15.0g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500)	4.5g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000)	45.0g
コーンスターチ	30.0g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0g
メタノール	適量

本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、フルロニツクP-68及びラウリル

1-ジエチルアミノエトキシカル
ポニル-5-メチル-6-オキソセ
ルフアントリジン

アビセル(商標名、旭化成(株)製)	40g
コーンスターチ	30g
ステアリン酸マグネシウム	2g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10g
ポリエチレングリコール6000	3g
ヒマシ油	40g
メタノール	40g

本発明化合物、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、綿衣R10mmの糸で打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油及びメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ないフィルムコーティング錠を製造する。

製剤例 2

ル硫酸ナトリウムを混合する。

上記混合物を底60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び6000を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。底10スクリーンを通過させ、トレイに入れ100℃のオーブンで12～14時間乾燥する。乾燥粒子を底16スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

上記の芯部をワニスで被覆し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な固さのワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ滑らかにするためさらに下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、

被吸純度を上げて均一な光沢の錠剤にする。

製剤例 3

11-(4-メチル-1-ピペラジニ
ルカルボニル)-6-オキソモルファ
ントリジン 5 g

ポリエチレングリコール 0.3 g
(分子量: 4000)

塩化ナトリウム 0.9 g

ポリオキシエチレンソルビタンモノ
オレエート 0.4 g

メタ重亜硫酸ナトリウム 0.1 g

メチルパラベン 0.18 g

プロピルパラベン 0.02 g

注射用蒸留水 10.0 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び
塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約
半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40℃
まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレ
ングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモ
ノオレエートをその溶液中に溶解した。次にその

溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調整し、
適当なフィルターペーパーを用いて滅菌ろ過する
ことにより滅菌して、注射剤を調製する。

参考例 1

60%水素化ナトリウム 15.5 g、ジメチルス
ルホキシド 97.5 ml及び5-メチル-6,11-ジ
オキソモルファントリジン 59.25 gの混合物に、
窒素気流下トリメチルスルホニウムアイオタイド
7.9 gを加え、4時間室温で攪拌する。反応終了
後、反応液を氷水に注ぎ込み、ベンゼンにて抽出
する。ベンゼン層を水洗後、乾燥する。溶媒を留
去し、残渣をn-ヘキサンより再結晶して4.2 g
のスピロ(オキシラン-2,11'-5-メチル-6
-オキソモルファントリジン)を得る。

$m.p. 105 \sim 106^\circ C$

無色プリズム状品

参考例 2

スピロ(オキシラン-2,11'-5-メチル-6

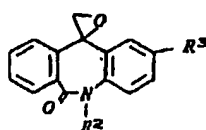
-オキソモルファントリジン) 4.2 g及び三フッ
化ホウ素ジエチルエーテル 10 mlを乾燥ジクロロ
メタン 850 mlに加え、4時間室温にて攪拌する。
反応終了後、反応液を10%炭酸ナトリウム水溶
液、水の順に洗浄し、乾燥する。濃縮後、残渣を
ベンゼン-エーテルにて再結晶して3.4 gの11
-ホルミル-5-メチル-6-オキソモルファント
リジンを得る。

$m.p. 162 \sim 164^\circ C$

無色プリズム状品

適当な出発原料を用い、参考例1と同様にして
下記第1表に示す化合物を得る。

第 1 表

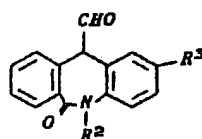


参 考 例	R^2	R^3	結 晶 形 (再結晶溶媒)	融 点 ($^\circ C$)
3	H	H	無色プリズム状 (アセトニトリル)	238~ 240
4	$-C_2H_5$	H	無色板状品 (n-ヘキサン)	103.5 ~105
5	$-(CH_2)_3CH_3$	H	無色板状品 (n-ヘキサン)	105~ 106
6	$-CH_2CH=CH_2$	H	無色板状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	158~ 160
7	$-CH_2C\equiv CH$	H	無色板状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	143.5 ~145
8	$-CH_2CH=C(CH_3)_2$	H	無色板状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	108.5 ~110
9	$-CH_2-$ (ベンゼン環)	H	無色板状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	102~ 103.5
10	$-CH_2-$ (ベンゼン環)- OCH_3	H	無色板状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	148.5 ~150.5
11	$-CH_2CO_2C_2H_5$	H	無色板状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	106~ 108

参考例	R ²	R ³	結晶形 (再結晶溶媒)	融点 (°C)
12	$-\text{CH}_2\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	H	無色針状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	180~ 181.5

適当な出発原料を用い、参考例2と同様にして
下記第2表に示す化合物を得る。

第2表



参考例	R ²	R ³	結晶形 (再結晶溶媒)	融点 (°C)
13	H	H	無色粉末状 (アセトニトリル)	244~ 245
14	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	無色錠状品 (ベンゼン-ジエ チルエーテル)	140~ 142

-6-オキソメルファントリジン 5.35 g 及び酸
化白金 1.0 g を酢酸エチル 250 ml に加え、30
°C、3~4気圧にて接触還元を行う。反応終了後、
酸液を除去し、母液を濃縮する。得られた残渣を
酢酸エチルにて再結晶して 4.90 g の2-クロロ
-11-エトキシカルボニルメチル-6-オキソ
メルファントリジンを得る。

m.p. 184~185°C

無色プリズム状品

参考例 24

2-クロロ-11-エトキシカルボニルメチル
-6-オキソメルファントリジン 1.2 g に10%
水酸化カリウム50 ml を加え、50°Cに加熱攪拌
する。反応終了後、濃塩酸で酸性とし、析出物を
回収する。酢酸-水にて再結晶して2-クロロ-
11-カルボキシメチル-6-オキソメルファント
リジン 0.87 g を得る。

m.p. 297~299°C

参考例	R ²	R ³	結晶形 (再結晶溶媒)	融点 (°C)
15	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	無色針状品 (ベンゼン-ジエ チルエーテル)	105~ 106.5
16	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	無色錠状品 (ベンゼン-ジエ チルエーテル)	128.5 ~130
17	$-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$	H	無色錠状品 (ベンゼン-ジエ チルエーテル)	168~ 169
18	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	無色錠状品 (ベンゼン-ジエ チルエーテル)	154~ 156
19	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H	無色錠状品 (ベンゼン-ジエ チルエーテル)	187~ 188.5
20	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	H	無色錠状品 (酢酸エチル)	205.5 ~207.5
21	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	無色錠状品 (ベンゼン-ジエ チルエーテル)	149~ 151
22	$-\text{CH}_2\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	H	無色プリズム状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	215~ 217

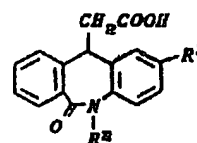
参考例 23

2-クロロ-11-エトキシカルボニルメチル

無色粉末状

適当な出発原料を用い、参考例24と同様にして
下記第3表に示す化合物を得る。

第3表



参考例	R ²	R ³	結晶形 (再結晶溶媒)	融点 (°C)
25	H	H	無色プリズム状 (酢酸-水)	275~ 277
26	CH_3	CH_3	無色針状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	227~ 228.5
27	H	OCH_3	無色針状品 (酢酸-水)	243~ 245
28	CH_3	OCH_3	無色針状品 (エタノール)	238~ 239

参考例 29

アルゴン気流下、金属ナトリウム 0.75 g、ジエチルマロネート 7.5 ml 及びエタノール 30 ml より調製したジエチルマロネートのナトリウム塩に 11-クロロ-6-オキソモルファントリジン 4.5 g のベンゼン 50 ml 溶液を氷冷脱揮下滴下する。つづいて、2.5 時間加熱還流を行なう。反応終了後、溶液を留去し、得られた残渣に水を加え、充分洗浄後、結晶を回収する。酢酸エチルにて再結晶して 11-ジエトキシカルボニルメチル-6-オキソモルファントリジン 5.46 g を得る。

m.p. 203~204℃

無色プリズム状晶

参考例 30

11-ジエトキシカルボニルメチル-6-オキソモルファントリジン 4.60 g に 40% 水酸化カリウム溶液 20 ml を加え、60℃ にて 1 時間加熱脱揮する。反応終了後、濃塩酸を加え、酸性とす

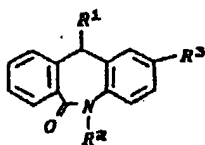
水の限に洗浄後、乾燥する。溶液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール=20:1）にて精製する。塩酸ガス-エタノールにて塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して 1.57 g の 11-ジエチルアミノエトキシカルボニル-5-メチル-6-オキソモルファントリジン・1 塩酸塩を得る。

m.p. 223~225℃（分解）

無色粉末状

適当な出発原料を用い、実施例 1 と同様にして下記第 4 表に示す化合物を得る。

第 4 表



る。析出晶を回収し、このものを無溶媒下 200℃ で付近にて 30 分間加熱する。メタノールにて洗浄後、酢酸-水にて再結晶し、2.0 g の 11-カルボキシメチル-6-オキソモルファントリジンを得る。

m.p. 275~277℃

無色プリズム状晶



適当な出発原料を用い、参考例 30 と同様にして前記参考例 24、26、27 及び 28 の化合物を得る。

実施例 1

5-メチル-11-カルボキシ-6-オキソモルファントリジン 2.67 g にチオニルクロライド 10 ml を加え、30 分間還流脱揮する。反応終了後、過剰のチオニルクロライドを濃縮し、ジエチルアミノエタノール 3.51 g 及びベンゼン 50 ml を加え、4 時間再び還流脱揮する。放冷後、析出晶を除去し、母液を炭酸水素ナトリウム水溶液、

例	HCl	HCl	HCl	-
融点(℃)	213- 215 (分解)	186- 187.5 (分解)	178- 180 (分解)	231- 233 (分解)
結晶性 (再結晶溶解性)	無色粉末状 (エタノール-水 5:1で溶解)	“	“	無色粉末状 (エタノール-水 5:1で溶解)
R ³	H	H	H	H
R ²	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
R ¹	-CO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-CO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-CO ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	Br^- $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3(\text{C}_2\text{H}_5)_3$
収率%	2	3	4	5

実施例	R ¹	R ²	R ³	結晶形 (再結晶溶媒)	融点(°C)	塩
6	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	H	無色粉末状 (エタノール- ジエチルエーテル)	206~ 208 (分解)	HCl
7	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	"	229.5~ 230.5 (分解)	HCl
8	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H	"	197~ 199 (分解)	HCl
9	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	NMR ¹⁾		-
10	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$	H	NMR ²⁾		-

実施例	R ¹	R ²	R ³	結晶形 (再結晶溶媒)	融点(°C)	塩
11	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		H	無色粉末状 (エタノール- ジエチルエーテル)	191.5~ 192.5 (分解)	HCl
12	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		H	"	189.5~ 191 (分解)	HCl
13	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	無色粉末状 (アセトン)	204.5~ 205.5 (分解)	HCl
14	$-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	H	NMR ³⁾		-
15	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	CH_3	H	NMR ⁴⁾		-

実施例 16

1-ジエチルアミノエトキシカルボニル-5-メチル-6-オキソセルファントリジン 2.85 g 及び臭化メチル 10 ml の 20 ml クロロホルム溶液 8.5 ml の混合物をオートクレーブに入れ、外温 60°C にて 16 時間加熱する。加熱後、エタノール中に一度活性炭処理を行い、再結晶する。残渣をエタノール-ジエチルエーテルにて再結晶して淡黄色粉末状の 1-ジエチル、メチルアンモニオエトキシカルボニル-5-メチル-6-オキソセルファントリジン・ブライド 1.46 g を得る。

m.p. 231~233°C (分解)

実施例 17

1-カルボキシ-5-メチル-6-オキソセルファントリジン 2 g にチオニルクロライド 10 ml を加え、30 分間還流下に攪拌する。その後、溶液を濃縮し、残渣に少量のトルエンを加えて再

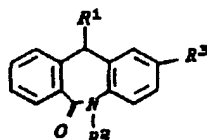
結晶する。残渣にジメチルホルムアミド 20 ml、トリエチルアミン 1.04 ml 及び N-メチルピペラジン 0.82 g を加え、3 時間室温にて攪拌する。溶液を濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン抽出する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶液を濃縮後、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム：メタノール=30:1）にて精製後、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶して 0.83 g の 1-(4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル)-5-メチル-6-オキソセルファントリジンを得る。

m.p. 222~223°C

無色針状晶

適量を出発原料を用い、実施例 17 と同様にし、下記第 5 表に示す化合物を得る。

第 5 表



実施例	R ¹	R ²	R ³	結晶形 (再結晶溶媒)	融点(°C)	塩
18	-CONH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	NMR ^B)		-
19	-CH ₂ CON(CH ₃)NCH ₃	CH ₃	H	無色粉末状 (アセトン)	180~ 182 (分解)	HCl
20	-CON(CH ₃)NCH ₃	H	H	無色板状品 (酢酸エチル)	235~ 236 (分解)	-
21	-CON(CH ₂ CH ₂ OH)NCH ₃	H	H	無色針状品 (酢酸エチル)	144~ 146 (分解)	-

1) NMR(CDC₃) δ :

0. 87(*t*, 3H, *J*-7Hz), 2. 83(*q*, 2H, *J*-7Hz),
2. 56(*t*, 2H, *J*-6Hz), 4. 07(*t*, 2H, *J*-6Hz),
4. 60(*t*, 1H), 4. 05-4. 80(*m*, 2H),

2. 25~2. 67(*m*, 6H)2. 84(*d*, *J*-7Hz)3. 24(*d*, *J*-8Hz)3. 52, 3. 54(*t*, 3H),3. 91, 3. 98(*t*, 2H, *J*-6Hz),4. 27(*t*, *J*-7Hz)4. 60(*t*, *J*-8Hz)6. 67~7. 37(*m*, 7H),7. 60~7. 90(*m*, 1H)2) NMR(CDC₃) δ :0. 93(*t*, 3H, *J*-7Hz),2. 53(*q*, 2H, *J*-7Hz), 2. 64(*t*, 2H, *J*-6Hz),3. 20~4. 00(*m*, 2H), 5. 43(*t*, 1H),6. 50~6. 70(*m*, 1H), 6. 75~7. 37(*m*, 6H),7. 50~7. 70(*m*, 1H), 8. 30(*br*, 1H)

実施例 22

1,1-ホルミル-5-ノ-ブチル-6-オキソ
ピロフアントリジン 27.75g、酢酸 270mlを加

5. 00~5. 40(*m*, 2H), 5. 78~6. 26(*m*, 1H),6. 96~7. 43(*m*, 7H), 7. 67~7. 87(*m*, 1H)2) NMR(CDC₃) δ :0. 99(*t*, 6H, *J*-7Hz), 2. 40(*q*, 4H, *J*-7Hz),2. 60(*t*, 2H, *J*-7Hz), 3. 07~3. 27(*m*, 1H),3. 12(*t*, 2H, *J*-7Hz), 4. 29(*dd*, 1H,*J*-7Hz, *J*-2Hz), 4. 67(*t*, 1H),4. 86(*dd*, 1H, *J*-17Hz, *J*-2Hz),7. 00~7. 50(*m*, 6H), 7. 57~7. 76(*m*, 1H),7. 84~8. 00(*m*, 1H)3) NMR(CDC₃) δ :0. 87(*t*, 3H, *J*-7Hz), 2. 34(*q*, 2H, *J*-7Hz),2. 50(*t*, 2H, *J*-6Hz), 3. 82(*d*, 2H, *J*-16Hz),4. 00(*t*, 2H, *J*-6Hz), 4. 55(*t*, 1H),4. 95(*d*, 2H, *J*-16Hz), 6. 80~7. 47(*m*, 7H),7. 64~7. 80(*m*, 1H)4) NMR(CDC₃) δ :0. 91, 0. 95(*t*, 6H, *J*-7Hz),

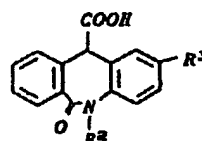
え、攪拌下30°CにてKallani 混液70g(新
実験化学講座15巻の1、150頁参照)を加下
す。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ込み、
ジクロロメタンにて抽出し、水洗後、乾燥する。
溶媒を留去し、得られた残物をアセトニトリルに
て再結晶して17.1gの5-ノ-ブチル-1-
カルボキシ-6-オキソピロフアントリジンを得
る。


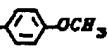
m.p. 190.5~192(分解)

無色プリズム状品

適当な出発原料を用い、実施例22と同様にし
て下記第6表に示す化合物を得る。

第 6 表



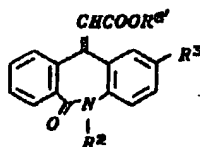
実施例	R ²	R ³	結晶形 (再結晶溶媒)	融点(°C)
23	-C ₂ H ₅	H	無色針状品 (アセトニトリル)	207~ 208 (分解)
24	-CH ₂ CH=CH ₂	H	無色プリズム状 品 (アセトニトリル)	210~ 211 (分解)
25	-CH ₂ C=CH	H	無色プリズム状 品 (アセトニトリル)	208.5~ 209 (分解)
26	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	H	無色針状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	186.5~ 187 (分解)
27	-CH ₂ - 	H	無色プリズム状 品 (アセトニトリル)	222.5~ 224.5 (分解)
28	-CH ₂ - 	H	無色針状品 (アセトニトリル)	228~ 229.5 (分解)
29	-CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	H	無色プリズム状 品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	186~ 187
30	-CH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	無色針状品 (酢酸エチル- n-ヘキサン)	244.5~ 245.5 (分解)

7.03~7.47(m, 6H),

7.75~7.93(m, 1H)

適当な出発原料を用い、実施例31と同様にし
て下記第7表に示す化合物を得る。

第7表



実施例	R ¹	R ²	R ³	NMR(CDCCl ₃) δ
32	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	1.04, 1.11(3H, t, J=7Hz), 3.67, 3.70(1, 3H), 3.96, 4.00 (9, 2H, J=7Hz), 6.03(1, 1H), 6.63~6.83(m, 2H), 6.90~7.50 (m, 4H), 7.83~8.03(m, 1H), 9.15, 9.42(b, 1H)
33	C ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	1.13, 1.21(1, 3H, J=7Hz), 3.45, 3.47(1, 3H), 3.67, 3.70 (1, 3H), 4.00, 4.10(9, 2H, J=7Hz), 6.04(1, 1H), 6.62~6.83 (m, 2H), 6.98~7.40(m, 4H), 7.15~7.97(m, 1H)

実施例31

アルゴン気流撹拌下、60%水酸化ナトリウム
0.56 gのジメチルホルムアミド10 ml溶液中に、
ホスホノ酢酸トリエチル3.15 gを加える。室温
にて1時間撹拌後、水冷下、2-クロロ-5-メ
チル-6,11-ジオキサソセリファントリジン
3.16 gのジメチルホルムアミド100 ml溶液を
滴下する。室温で一晩撹拌後、反応液を水に注
ぐ。酢酸エチルで抽出し、充分水洗後、硫酸マグ
ネシウムにて乾燥し、次いで濃縮して3.0 gの2
-クロロ-11-エトキシカルボニルメチレン-
5-メチル-6-オキサセリファントリジンのシ
ス、トランスの混合物として得る。

NMR(CDCCl₃) δ:

1.07, 1.22(1, 3H, J=7Hz),

3.45, 3.47(1, 3H),

3.98, 4.05(9, 2H, J=7Hz),

6.03, 6.06(1, 1H),

実施例34

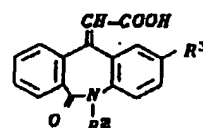
2-メトキシ-11-エトキシカルボニルメチ
レン-6-オキサセリファントリジン1.13 gに
20%水酸化カリウム50 mlを加え、50°Cにて
1時間加熱撹拌する。反応終了後、濃塩酸で酸性
とし、析出品を採取し、酢酸-水より再結晶して
0.2 gの2-メトキシ-11-カルボキシメチレ
ン-6-オキサセリファントリジンを得る。

m.p. 254~257°C

無色針状品

適当な出発原料を用いて、実施例34と同様に
して下記第8表記載の化合物を得る。

第8表



実施例	R ²	R ³	結 晶 形 (再結晶溶媒)	融点(°C)
35	CH ₃	OCH ₃	無色粉末状 (ジエチルエーテル-α-ヘキサン)	117~ 121.5

実施例 36

氷冷攪拌下、6-オキソセルファントリジン 5.0 g のジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に 60 % 水酸化ナトリウム 1.15 g を徐々に加える。同温度にて 30 分攪拌後、α-プロピル酸エチル 3.2 ml を加え、さらに 1 時間攪拌する。反応終了後、反応液を冷水水中に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出する。水洗後、乾燥し、溶媒を濃縮後、残渣に 40 % 水酸化カリウム水溶液を加えて 50 °C で 3 時間攪拌する。反応終了後、濃硫酸で酸性とし、エーテルで抽出し、次いで水洗、乾燥する。溶媒を留去し、得られた残渣をリクロインより再結晶して 3.2 g の 5-カルボキシメチル-6-オ

キソセルファントリジンを得る。

m.p. 175~177 °C

無色針状晶

実施例 37

11-ジエチルアミノエトキシカルボニル-6-オキソセルファントリジン 8.42 g のジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に、60 % 水酸化ナトリウム 1.15 g を徐々に加える。同温度にて 30 分攪拌後、炭化メチル 2.7 ml を加え、さらに 1 時間攪拌する。反応終了後、反応液を冷水水中に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出する。水洗後、乾燥し、溶媒を留去する。得られた残渣を塩酸ガス-エタノールにて塩酸塩とし、エタノール-ジエチルエーテルより再結晶して 5.3 g の 11-ジエチルアミノエトキシカルボニル-5-メチル-6-オキソセルファントリジン 1 塩酸塩を得る。

m.p. 223~225 °C (分解)

無色粉末状

適当な出発原料を用い、実施例 37 と同様にし、前記実施例 2~5、7~19、22~31、33 及び 35 の化合物を得る。

薬理試験

ウイスター雄性ラット (160~170 g) を 1 昼夜絶食後、試験に供した。エーテル麻酔下に正中線に沿って開腹した。盲門を露出させ、縫合糸で結紮した。供試化合物を注射筒にて十二指腸内に投与し、閉腹し放置した。5 時間後、屠殺し、胃液を採取した。投与及び酸度の抑制率 (%) を測定し、結果を第 9 表に示した。尚第 9 表では、10~50 % 抑制率を + とし、50 % 以上抑制率を ++ として示した。

供試化合物

1. 11-ジエチルアミノエトキシカルボニル-5-メチル-6-オキソセルファントリジン・塩酸塩
2. 11-ジイソプロピルアミノエトキシカルボ

ニル-5-メチル-6-オキソセルファントリジン・塩酸塩

3. 11-ジメチルアミノエトキシカルボニル-5-メチル-6-オキソセルファントリジン・塩酸塩
4. 11-ジエチルアミノプロポキシカルボニル-5-メチル-6-オキソセルファントリジン・塩酸塩
5. 11-ジエチルアミノエトキシカルボニル-5-エトキシカルボニルメチル-6-オキソセルファントリジン・塩酸塩
6. 11-ジエチルアミノエトキシカルボニル-5-ベンジル-6-オキソセルファントリジン・塩酸塩
7. 11-ジエチルアミノエトキシカルボニル-5-(4-メトキシベンジル)-6-オキソセルファントリジン・塩酸塩
8. 11-(4-メチル-1-ピペラジニルカル

系ニル) - 6 - オキソモルファントリジン

第 9 表

供試化合物 No.	投与量 mg/kg	抑 制 率 (%)	
		胃 液 量	酸 濃 度
1	100	++	+
2	100	++	+
3	100	++	+
4	100	++	+
5	10	+	+
6	10	+	+
7	10	+	+
8	10	+	+

(以 上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

